

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 1 048 288 A1**

(12)

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:  
02.11.2000 Bulletin 2000/44

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 7/06, A61K 7/50,**  
**A61K 31/415, A61K 31/41**

(21) Numéro de dépôt: 00401069.0

(22) Date de dépôt: 18.04.2000

(84) Etats contractants désignés:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU**  
**MC NL PT SE**  
Etats d'extension désignés:  
**AL LT LV MK RO SI**

(30) Priorité: 26.04.1999 FR 9905249

(71) Demandeur: **L'OREAL**  
**75008 Paris (FR)**

(72) Inventeur: **Saint-Leger, Didier**  
**92400 Courbevoie (FR)**

(74) Mandataire: **Dossmann, Gérard**  
**Bureau D.A. Casalonga-Josse**  
**Morassistrasse 8**  
**80469 München (DE)**

(54) **Utilisation de composés antifongiques halogénés et de composés antibactériens cationiques pour traiter les rougeurs cutanées et/ou les désordres cutanés liés à Malassezia spp**

(57) La présente invention concerne l'utilisation d'au moins un composé antifongique halogéné et d'au moins un composé antibactérien cationique dans ou pour la préparation une composition cosmétique ou dermatologique de pH supérieur ou égal à 7 pour le traitement des

rougeurs cutanées et/ou des désordres desquamatifs liés à Malassezia spp.

Le composé antifongique halogéné est préférentiellement choisi parmi le climbazole ou le kétoconazole et le composé antibactérien cationique parmi le chlorure de benzalkonium et le chlorhexidine.

**EP 1 048 288 A1**

## Description

[0001] La présente invention est relative à l'utilisation d'au moins un composé antifongique halogéné et d'au moins un composé antibactérien cationique dans une composition cosmétique antipelliculaire ou pour la préparation d'une composition dermatologique destinée au traitement des rougeurs cutanées et/ou des désordres desquamatifs liés à *Malassezia* spp. Les désordres desquamatifs du cuir chevelu tels que les pellicules ou les dermatites séborrhéiques sont liés à la présence d'une levure caractéristique appelée le *Malassezia* ovalis, levure anciennement dénommée *Pityrosporum* (*P. ovale* et *P. orbiculare*).

[0002] Par ailleurs, il est connu que cette levure est capable de changer de norme et de métabolisme. En particulier elle peut évoluer vers une forme filamenteuse (*Malassezia furfur*), responsable de rougeurs cutanées.

[0003] Le traitement usuel de toutes ces affections fait intervenir l'utilisation d'agents antifongiques dans un milieu, tel qu'un shampooing, un gel ou une lotion, qui est apte à répartir ces agents et à les déposer sur les téguments.

[0004] Le pouvoir antifongique de telles substances (climbazole, kétoconazole, octopirox, zinc pyridinethione, etc) est limité; de plus, la rémanence du pouvoir antifongique est faible. Ainsi, les traitements utilisant ces antifongiques sont d'efficacité très moyenne, voir faible.

[0005] La demande EP 0843002 décrit des compositions détergentes à base de tensio-actifs anioniques, d'un germicide et d'un agent antibactérien. Le pouvoir antifongique des compositions décrites reste faible.

[0006] La demanderesse a donc cherché à résoudre ces problèmes et à obtenir des traitements plus efficaces.

[0007] Elle a découvert, de façon surprenante, qu'en associant spécifiquement certains composés antifongiques halogénés avec certains composés antibactériens cationiques, il était possible d'obtenir des traitements cosmétiques ou dermatologiques bien plus efficaces que ceux de l'art antérieur. En effet, il a été constaté que les associations spécifiques de l'invention présentaient une activité antifongique renforcée et durable.

[0008] De plus, il apparaît de façon surprenante que les agents antibactériens cationiques sélectionnés n'inhibent pas l'action des composés antifongiques halogénés sélectionnés mais au contraire, que ces associations présentent une activité antifongique renforcée dans l'amplitude et dans le temps.

[0009] Ainsi, dans les associations spécifiques de l'invention, les composés antifongiques ou antibactériens peuvent être utilisés à de plus faibles concentrations, tout en restant aussi, sinon plus efficaces que s'ils étaient utilisés seuls.

[0010] Il a été également constaté que les associations de l'invention présentaient une bonne solubilité et une bonne tolérance cutanée.

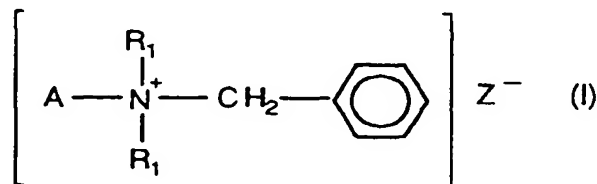
[0011] D'autres objets apparaîtront à la lumière de la description et des exemples qui suivent.

[0012] La présente invention concerne donc l'utilisation d'au moins un composé antifongique halogéné et d'au moins un composé antibactérien cationique dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique ou dermatologique de pH supérieur ou égal à 7 destinée au traitement des rougeurs cutanées et/ou des désordres desquamatifs liés à *Malassezia* spp, à l'exception de l'association de la chlorhexidine comme composé antibactérien cationique avec le kétoconazole comme composé antifongique halogéné.

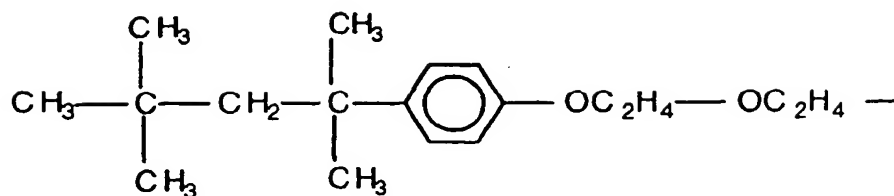
[0013] Un autre objet de l'invention consiste en un procédé de traitement cosmétique pour l'élimination des pellicules des cheveux et du cuir chevelu mettant en oeuvre ces compositions.

[0014] La présente invention a essentiellement pour objet l'utilisation d'au moins un composé antibactérien cationique (a):

- de formule (I) suivante:



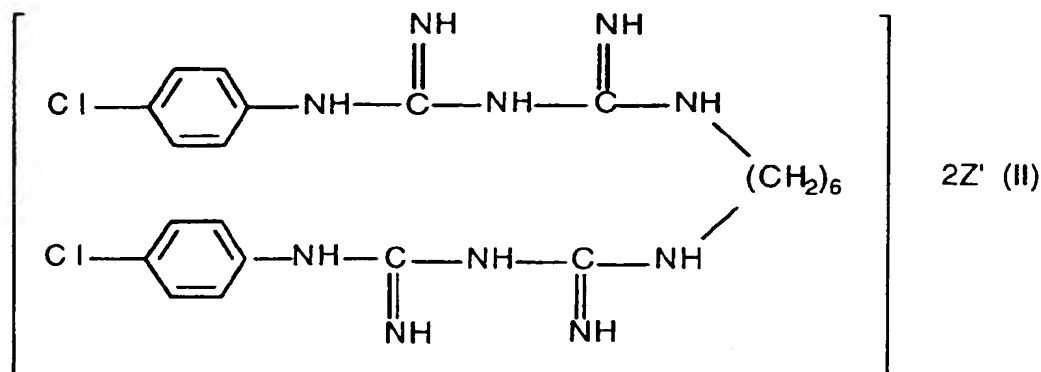
dans laquelle A est un groupement alkyl ou alkényl ayant de 8 à 18 atomes de carbone ou un groupe de formule suivante:



et dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  désignent indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle en  $C_1$ - $C_4$ ; de préférence  $R_1$  et  $R_2$  désignent tous deux un radical méthyle;

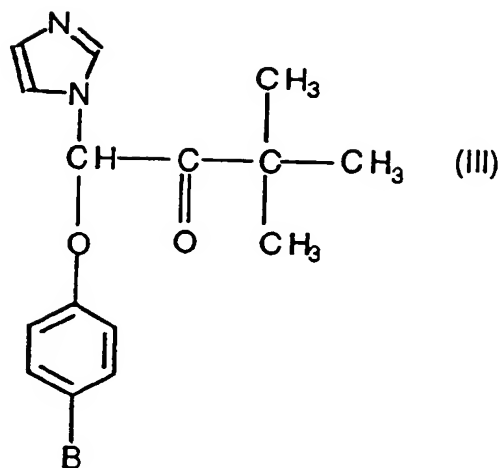
Z est un atome d'halogène, un reste anionique d'un acide aminé, d'un acide gras, ou un phosphate, phosphonate, sulfonate ou sulfate ayant un groupement alkyl ou alkényl linéaire ou branché de 1 à 30 atomes de carbone, ou un oligomère anionique ou un polymère ayant un acide styrène sulfonique avec un degré de polymérisation d'au moins 3 ou contenant un condensé d'un composé polycyclique aromatique sulfonaté, qui peut avoir un groupement hydrocarboné comme substituant, avec de la formaline,

- ou de formule (II) suivante:



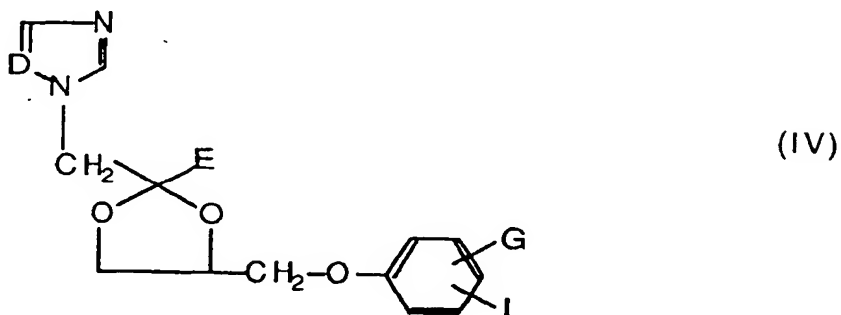
dans laquelle  $Z'$  est un anion monovalent tel que les anions dérivés d'acides physiologiquement acceptables et en particulier l'acide gluconique, l'acide acétique ou l'acide chlorhydrique; avec au moins un composé antifongique halogéné (b):

- de formule (III) suivante:



20 dans laquelle B représente un atome d'halogène ,  
ou un de ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables;

- ou de formule (IV) suivante:



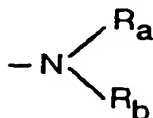
dans laquelle :

40 D représente CH ou N;

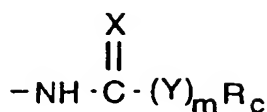
E représente un groupement phényle pouvant être substitué par 1 à 3 atomes d'halogène, groupements alkyle ou alcoxy;

G désigne :

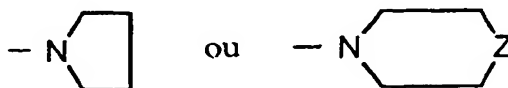
- 45 a) un groupement -N=C=S; ou  
b) un radical de formule



55 où  $R_a$  et  $R_b$ , indépendamment l'un de l'autre, désigne un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ; ou  
c) un radical de formule:



où X désigne un atome O ou S, Y désigne O ou NH, m désigne un nombre entier 0 ou 1, et R<sub>c</sub> désigne hydrogène, un groupement alkyle, alkyle mono- ou dihalogéné, phényle pouvant être substitué par 1 à 2 atomes d'halogène, groupements alkyle ou alcoxy; ou  
d) un radical ayant pour formule



où Z désigne CH<sub>2</sub>, O ou N-R<sub>12</sub>, où R<sub>12</sub> désigne un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, un groupement mono ou polyhydroxyalkyle, alcoxy, alcoxy alkyle, acyle, alkylsulfonyl, phénylméthylsulfonyl, alcoxycarbonyl, acyloxy, alcoxycarbonyl alkyle, phénoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono ou di-alkyle aminocarbonyl, aminocarbonylalkyle, alkyle aminocarbonylalkyle, alkyle aminothioalkyle, alkylthioalkyle, aryle, arylalkyle ou benzoyl pouvant être substitué par 1 à 2 atomes d'halogène, un groupement alkyle inférieur ou alcoxy inférieur, et

I désigne hydrogène ou un groupement nitro,  
ou un de ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables;

dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique de pH supérieur ou égal à 7 destinée au traitement des rougeurs cutanées et/ou des désordres desquamatifs liés à Malassezia spp, à l'exception de l'association de la chlorhexidine comme composé antibactérien cationique avec le kétoconazole comme composé antifongique halogéné.

[0015] La composition définie ci-dessus est préférentiellement destinée au traitement antipelluculaire des cheveux et du cuir chevelu. En effet, il a été constaté que l'utilisation des compositions de la présente invention permettait d'améliorer l'esthétique des cheveux et du cuir chevelu.

[0016] L'utilisation des compositions de l'invention est également destinée à traiter d'autres rougeurs cutanées et/ou désordres desquamatifs liés à Malassezia spp, qui englobent notamment les désordres desquamatifs du cuir chevelu tels que les dermatites séborrhéiques liées à la présence d'une levure caractéristique appelée Malassezia ovalis et/ou les rougeurs cutanées liées à Malassezia furfur.

[0017] Dans le cadre de la présente invention :

[0018] Un atome d'halogène désigne un atome de fluor, de chlore, de bromure ou d'iode et préférentiellement un atome de chlore.

[0019] Les groupements alkyle désignent des groupements linéaires ou ramifiés de 1 à 20 atomes de carbone comme par exemple des groupements alkyle inférieur, des groupements octyle, nonyle, décyle, dodécyle ou pentadécyle.

[0020] Les groupements alkyle désignent préférentiellement des groupements alkyls inférieurs linéaires ou ramifiés de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple le groupement méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-propyle, butyle, n-butyle ou tert.-butyle. Les groupements alkényles désignent de préférence un groupement ayant de 2 à 5 atomes de carbone.

[0021] Les groupements aryle peuvent désigner phényle ou naphthyle et de préférence phényle. Parmi les groupements alkylaryle, on peut notamment citer le groupement benzyle, phénéthyle ou naphthylméthyle.

[0022] Préférentiellement, le composé de formule (I), correspond au chlorure de benzéthonium et plus préférentiellement au chlorure de benzalkonium.

[0023] Dans une forme de réalisation préférée de l'invention, le composé de formule (II) correspond à la chlorhexidine (sous forme de sel).

[0024] Préférentiellement le composé de formule (III) correspond au climbazole.

[0025] Le composé de formule (IV) peut être choisi parmi:

1-acétyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}-pipérazine ;  
4-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}-morpholine ;  
N-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}-formamid ;  
4-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}-N-méthyl-

1-pipérazinecarboxamide ;

éthyl 4-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}-1-pipérazinecarboxylate ;

méthyl 4-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}-1-pipérazinecarboxylate ;

cis-1-acétyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]-phényl}pipérazine ;

cis-1{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-1H-1,2,4-triazol-1-méthyl]-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy}-phényl}-4-(1-méthyléthyl)-pipérazine ;

et leurs sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

[0026] Plus particulièrement, le composé 1-acétyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}-pipérazine, encore appelé kétoconazole est particulièrement préféré.

[0027] Les composés ci-dessus peuvent aussi être utilisés sous forme de leurs sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables choisis parmi les sels d'acide sulfurique, nitrique, thiocyanique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, phosphorique, acétique, benzoïque, salicylique, glycolique, acéturique, succinique, nicotinique, tartrique, maléique, palmitique, méthane sulfonique, propanoïque, hydroxyacétique, 2-hydroxypropanoïque, 2-oxopropanoïque, éthanedioïque, propanedioïque, 1,4-butane-dioïque, 2-hydroxy-1,4-butanedioïque, 2,3-dihydroxy-1,4-butanedioïque, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylique, 3-phényl-2-propénoïque,  $\alpha$ -hydroxybenzèneacétique, éthanesulfonique, 2-hydroxyéthanesulfonique, 4-méthylbenzènesulfonique, 2-hydroxy-benzoïque, 4-amino-2-hydroxybenzoïque, 2-phénoxybenzoïque, 2-acétyloxybenzoïque, picrique, lactique et d'acides aminés.

[0028] Le composé (a) et le composé (b) peuvent être présents dans des proportions comprises entre 0,001% et 10% en poids par rapport au poids total de la composition et préférentiellement dans des proportions comprises entre 0,01% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

[0029] Le rapport pondéral du composé (a) au composé (b) peut varier de 0,1 à 10 et préférentiellement de 0,3 à 3.

[0030] Le pH des compositions utilisées dans l'invention est dans une forme de réalisation préférée de l'invention est compris entre 7,2 et 9 et préférentiellement entre 7,5 et 8,5. En effet, il a été constaté que les compositions utilisées dans l'invention étaient particulièrement efficaces dans ces gammes de pH.

[0031] Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme de liquides plus ou moins épaissis, de gels, de crèmes ou de mousses aérosols.

[0032] Les compositions conformes à l'invention peuvent éventuellement contenir en outre divers additifs qui n'altèrent pas la stabilité ni le pouvoir antifongique des compositions de l'invention, tels que des agents tensio-actifs anioniques, amphotères ou zwitterioniques, non-ioniques, des agents de mises en suspension, des polymères anioniques, non-ioniques cationiques ou amphotères, des protéines, des huiles, des cires, des résines et/ou des gommes de silicone, des agents acidifiants ou alcalinisants, des agents conservateurs, des parfums ou autres adjuvants couramment utilisés en cosmétique.

[0033] Dans une forme préférée de réalisation de l'invention, les compositions contiennent au moins un tensio-actif non-ionique du type polyglycrolé ou du type alkylpolyglycoside et un agent de mise en suspension choisi parmi les dérivés de cellulose anioniques et les biopolysaccharides.

[0034] Les alkylpolyglycosides sont de préférence choisis parmi les produits vendus par la Société HENKEL sous la dénomination APG, tels que les produits APG 300, APG 350, APG 500, APG 550, APG 625, APG base 10-12; les produits vendus par la Société SEPPIC sous les dénominations TRITON CG 110 (ou ORAMIX CG 110) et TRITON CG 312 (ou ORAMIX NS 10); ceux vendus par la Société BASF sous la dénomination LUTENSOL GD 70.

[0035] Les biopolysaccharides utilisés sont des produits comportant dans leur structure des unités glucose, mannose, acide glucuronique ou galacturonique ou D-glucopyranose ou galactose.

[0036] Les dérivés de cellulose anioniques sont préférentiellement la carboxyméthylcellulose de sodium et les biopolysaccharides, les gommes de xanthane ou de scléroglycane.

[0037] Les compositions selon l'invention peuvent renfermer le ou les tensioactifs, notamment lorsqu'elles sont utilisées comme compositions lavantes, telles que des shampooings, dans des proportions comprises de préférence entre 5 et 50% en poids par rapport au poids total de la composition et plus particulièrement entre 8 et 30% en poids.

[0038] Les agents de mise en suspension tels que définis ci-dessus, peuvent être présents dans les compositions de l'invention dans des proportions comprises de préférence entre 0,2 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition et plus particulièrement entre 0,5 et 3% en poids.

[0039] Les compositions selon l'invention peuvent également contenir d'autres agents anti-bactériens que ceux décrits précédemment tels que la chloramine T, la chloramine B, le 1,3-dibromo 5,5-diméthylhydantoïne, le 1,3-dichloro 5,5-diméthylhydantoïne, le 3-bromo 1-chloro 5,5-diméthylhydantoïne ou la N-chlorosuccinimide.

[0040] Elles peuvent aussi contenir d'autres agents antifongiques que ceux décrits ci-dessus, comme par exemple le sulfure de sélénium, l'octopirox ou la zincpyridinethione.

[0041] Un objet de l'invention est aussi un procédé de traitement cosmétique pour l'élimination des pellicules, con-

sistant en l'application d'une composition telle que définie ci-dessus et que l'on fait suivre éventuellement d'un rinçage.

[0042] Dans une forme de réalisation préférée de l'invention, les compositions selon l'invention sont utilisées comme shampooings pour le lavage et le traitement des cheveux et du cuir chevelu et ils sont appliqués, dans ce cas-là, sur des cheveux humides ou secs dans des quantités efficaces pour les laver, cette application étant suivie d'un rinçage.

[0043] Les exemples qui suivent illustrent la présente invention sans toutefois présenter un caractère limitatif.

#### Exemple I : LOTION ANTIPELLICULAIRE

[0044]

Climbazole	0,3 g
Chlorhexidine	0,4 g
Propylène glycol	20 g
Ethanol 95°	30 g
Triéthanolamine	qs pH 7,5
Eau	qsp 100 g

[0045] Cette lotion est appliquée quotidiennement à raison de 6 ml sur le cuir chevelu et ce pendant 1 semaine. On constate alors une chute rapide des sensations de prurit suivie par une nette amélioration de l'état pelliculaire.

#### Exemple II: SHAMPOOING ANTIPELLICULAIRE

[0046]

Climbazole	0,5 g
Chlorure de Benzalkonium	0,5 g
Polyglyceryl 3-hydroxylaurylether	26 g M.A.
Hydroxy propyl cellulose vendue sous la dénomination de Klucell G par la Sté HERCULES	2 g
Conservateur	qs
Ethanol 95°	50 g
Triéthanolamine	qs pH 7,5
Eau	qsp 100 g

[0047] Ce shampooing est utilisé quotidiennement à raison de 10 g par chevelure avec un temps de pose de l'ordre d'une minute et ceci pendant une période de 2 semaines. On observe alors une chute rapide des sensations de prurit et une nette amélioration de l'état pelliculaire.

#### Exemple III : LOTION ANTIPELLICULAIRE

[0048]

Kétoconazole	0,1 g
Chlorure de Benzalkonium	0,3 g
Propylène glycol	20 g
Ethanol 95°	30 g
Soude	qs pH 8
Eau	qsp 100 g

[0049] Cette lotion est appliquée quotidiennement à raison de 8 ml sur le cuir chevelu et ce pendant 2 semaines. On constate alors une chute rapide des sensations de prurit suivie par une nette amélioration de l'état pelliculaire.

**Ex mple IV : SHAMPOOING ANTIPELLICULAIRE**

[0050]

Climbazole	0,5 g
D.Gluconate de chlorhexidine	0,75 g
Alkylpolyglucoside vendu sous la dénomination d'APG 300 par la sté HENKEL	10 g MA
Hydroxy propyl cellulose vendue sous la dénomination de Klucell G par la sté HERCULES	2 g
Conservateur	qs
Ethanol 95°	50 g
2-Amino2-méthyl1-propanol	qs pH 8
Eau	qsp 100 g

[0051] Ce shampoing est utilisé quotidiennement à raison de 10 g par chevelure avec un temps de pose de l'ordre d'une minute et ceci pendant une période de 15 jours. On observe alors une chute rapide des sensations de prurit et une nette amélioration de l'état pelliculaire.

**Exemple V : SHAMPOOING ANTIPELLICULAIRE**

[0052]

Chlorure de Benzalkonium	0,6 g
Kétoconazole	0,5 g
Polyglyceryl 3-hydroxylaurylether	26 g M.A.
Hydroxy propyl cellulose vendue sous la dénomination de Klucell G par la Sté HERCULES	2 g
Conservateur	50 g
Triéthanolamine	qs pH 7,5
Eau	qsp 100 g

[0053] Ce shampoing est utilisé quotidiennement à raison de 10 g par chevelure avec un temps de pose de l'ordre d'une minute et ceci pendant une période de 2 semaines. On observe alors une chute rapide des sensations de prurit et une nette amélioration de l'état pelliculaire.

**Exemple VI: Détermination de l'activité antifongique des associations des composés (a) et (b)**

[0054] L'activité des associations des composés (a) et (b) a été déterminée par une méthode classique dite de CMI (Concentration Minimale Inhibitrice), la CMI correspondant à la concentration minimale à laquelle un produit donné inhibe la pousse d'une souche donnée dans des conditions définies. En l'occurrence, des souches de *Pityrosporum* ovale de l'Institut Pasteur référence CIP 1363.82 ont été utilisées.

200 µl de composé ou d'association ont été ajoutés à 1,8 ml de milieu de culture gélosé (milieu gélose de Sabouraud + Tween 40 à 10g/l + mono oléate de glycérol à 2.5 g/l) en surfusion à 45°C. Des dilutions successives, en progression géométrique de raison 2, de la suspension obtenue ont été réalisées à l'aide du milieu de culture gélosé en surfusion dans les puits d'une plaque (Falcon, 24 puits). Après solidification du milieu, 4 µl de la suspension microbienne ont été déposés en surface à l'aide d'une micropipette.

Après 48 heures d'incubation à 30°C, la concentration du composé ou de l'association de composés à partir de laquelle la pousse du micro-organisme est complètement inhibée (absence de trouble du milieu) est ainsi déterminée.

[0055] Pour les composés étudiés, non associés à d'autres, à la concentration de CMI/2 et à plus forte raison à la CMI/4, la pousse est identique à celle du milieu témoin, milieu sans composé antifongique ou antibactérien. La pousse est en revanche bloquée par les combinaisons suivantes:



- Climbazole à CMI/2 + Chlorure de Benzalkonium à CMI/2
- Kétoconazole à CMI/2 + Chlorure de Benzalkonium à CMI/2
- Climbazole à CMI/4 + gluconate de Chlorhexidine à CMI/2

5 [0056] Ces résultats montrent donc que ces associations de composés, à des doses ou leur activité propre est perdue, restent efficaces, voire présentent une activité antifongique renforcée.

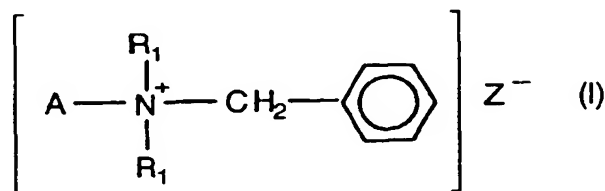
## Revendications

10

1. Utilisation d'au moins un composé antibactérien cationique (a):

- de formule (I) suivante:

15



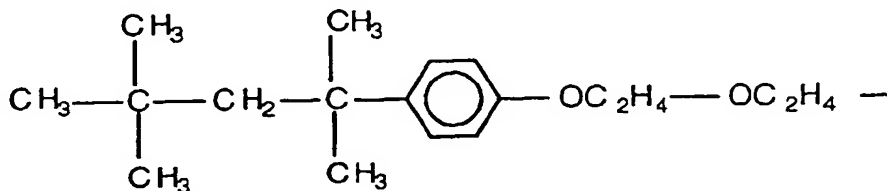
20

dans laquelle:

25

A est un groupement alkyl ou alkényl ayant de 8 à 18 atomes de carbone ou un groupe de formule suivante:

30



35

$R_1$  et  $R_2$  désignent indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle inférieur en  $C_1$ - $C_4$ ;  
 $Z$  est un atome d'halogène, un reste anionique d'un acide aminé, d'un acide gras, ou un phosphate, phosphonate, sulfonate ou sulfate ayant un groupement alkyl ou alkenyl linéaire ou branché de 1 à 30 atomes de carbone, ou un oligomère anionique ou un polymère ayant un acide styrène sulfonique avec un degré de polymérisation d'au moins 3 ou contenant un condensé d'un composé polycyclique aromatique sulfonaté, qui peut avoir un groupement hydrocarboné comme substituant, avec de la formaline;

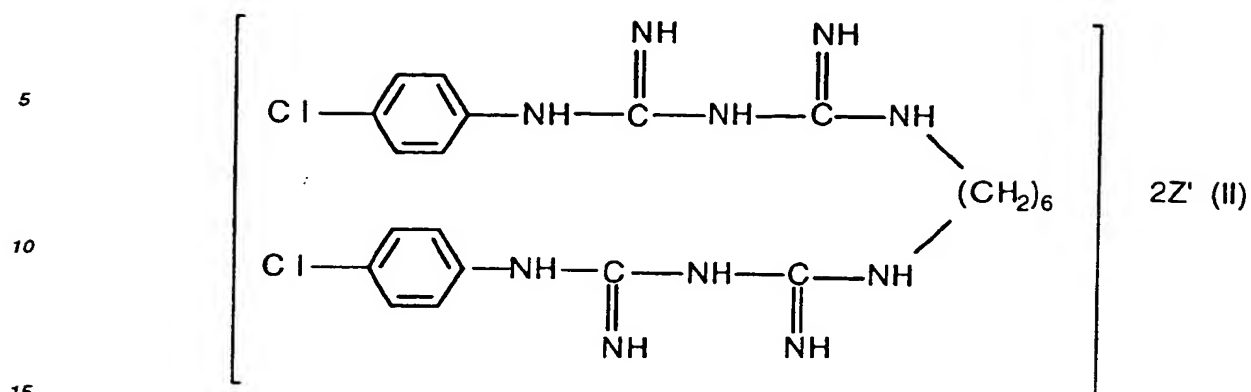
40

- ou de formule (II) suivante:

45

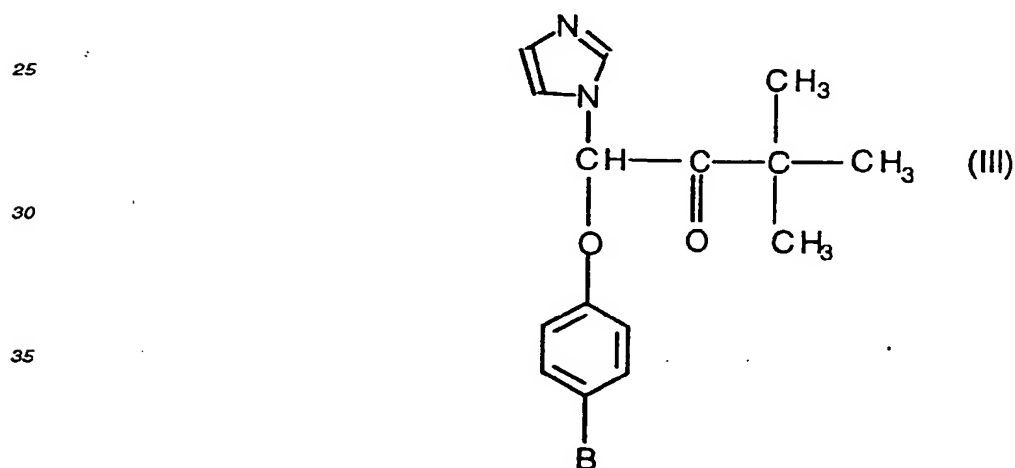
50

55



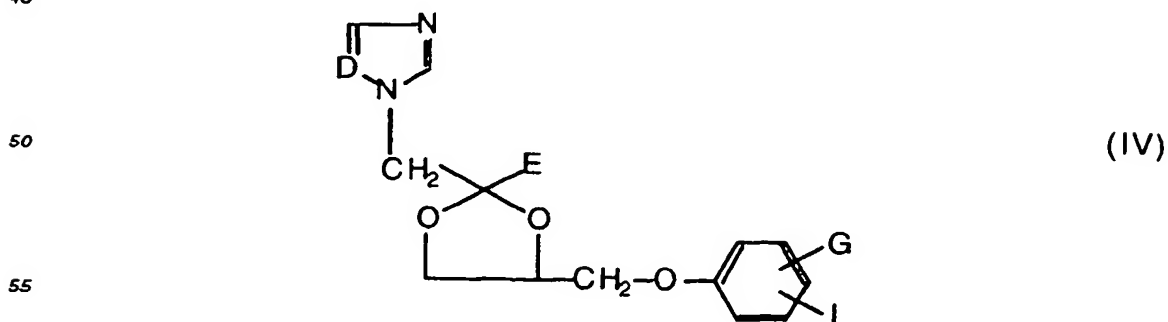
dans laquelle Z' est l'acide gluconique, l'acide acétique ou l'acide chlorhydrique, avec au moins un composé antifongique halogéné (b):

- 20
- de formule (III) suivante:



dans laquelle B représente un atome d'halogène;

- 45
- ou de formule (IV) suivante:



dans laquelle :

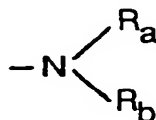
D représente CH ou N;

E r présente un group ment phényle pouvant être substitué par 1 à 3 atomes d'halogène, groupements alkyle ou alcoxy;

G désigne :

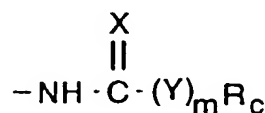
a) un groupement  $-N=C=S$ ; ou

b) un radical de formule



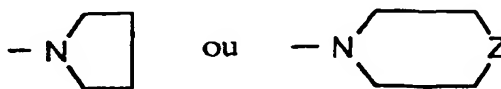
où  $R_a$  et  $R_b$ , indépendamment l'un de l'autre, désigne un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle; ou

c) un radical de formule:



où X désigne un atome O ou S, Y désigne O ou NH, m désigne un nombre entier 0 ou 1, et  $R_c$  désigne hydrogène, un groupement alkyle, alkyle mono- ou dihalogéné, phényle pouvant être substitué par 1 à 2 atomes d'halogène, groupements alkyle ou alcoxy; ou

d) un radical ayant pour formule



où Z désigne  $CH_2$ , O ou  $N-R_{12}$ , où  $R_{12}$  désigne un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, un groupement mono ou polyhydroxyalkyle, alcoxy, alcoxy alkyle, acyle, alkylsulfonyl, phénylméthylsulfonyl, alcoxycarbonyl, acyloxy, alcoxycarbonyl alkyle, phénoxy-carbonyl, aminocarbonyl, mono ou di-alkyle aminocarbonyl, aminocarbonylalkyle, alkyle aminocarbonylalkyle, alkyle aminothioalkyle, alkyl-thioalkyle, aryle, arylalkyle ou benzoyl pouvant être substitué par 1 à 2 atomes d'halogène, un groupement alkyle inférieur ou alcoxy inférieur; et

l désigne hydrogène ou un groupement nitro,

ou un de ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables;

dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique ou dermatologique de pH supérieur ou égal à 7 destinée au traitement des rougeurs cutanées et/ou des désordres desquamatifs liés à *Malassezia* spp, à l'exception de l'association de la chlorhexidine comme composé antibactérien cationique avec le kétoconazole comme composé antifongique halogéné.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement antipelliculaire des cheveux et du cuir chevelu.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le composé de formule (I) correspond au chlorure de benzalkonium ou au chlorure de benzéthonium.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que le composé de formule (II) correspond à la chlorhexidine sous forme salifiée.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé de formule (III) correspond au climbazole.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé de formule (IV), est choisi parmi:

1-acétyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}-pipérazine ;  
 4-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}-morpholine ;  
 N-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}-formamide ;  
 4-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}-N-méthyl-1-pipérazinecarboxamide ;  
 éthyl 4-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}-1-pipérazinecarboxylate ;  
 méthyl 4-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}-1-pipérazinecarboxylate ;  
 cis-1-acétyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}pipérazine ;  
 cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}-4-(1-méthyléthyl)-pipérazine ;  
 et leurs sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le composé de formule (IV), correspond au 1-acétyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]phényl}-pipérazine ou à l'un de ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée par le fait que les sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables sont choisis parmi les sels d'acide sulfurique, nitrique, thiocyanique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, phosphorique, acétique, benzoïque, salicylique, glycolique, acéturique, succinique, nicotinique, tartrique, maléique, palmitique, méthane sulfonique, propanoïque, hydroxyacétique, 2-hydroxypropanoïque, 2-oxopropanoïque, éthanedioïque, propanedioïque, 1,4-butane-dioïque, 2-hydroxy-1,4-butanedioïque, 2,3-dihydroxy-1,4-butanedioïque, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylique, 3-phényl-2-propénoïque,  $\alpha$ -hydroxybenzèneacétique, éthanesulfonique, 2-hydroxyéthanesulfonique, 4-méthylbenzènesulfonique, 2-hydroxy-benzoïque, 4-amino-2-hydroxybenzoïque, 2-phénoxybenzoïque, 2-acétyloxybenzoïque, picrique, lactique et d'acides aminés.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée par le fait que le composé (a) et le composé (b) sont présents dans des proportions comprises entre 0,001% et 10% en poids par rapport au poids total de la composition.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée par le fait que le composé (a) et le composé (b) sont présents dans des proportions comprises entre 0,01% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée par le fait que le rapport pondéral du composé (a) au composé (b) varie de 0,1 à 10.

12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée par le fait que le rapport pondéral du composé (a) au composé (b) varie de 0,3 à 3.

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée par le fait que le pH de la composition est compris entre 7,2 et 9, et préférentiellement entre 7,5 et 8,5.

14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée par le fait que la composition se présente sous forme de liquide plus ou moins épaissi, de gel, de crème ou de mousse aérosol.

15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée par le fait que la composition contient au moins un tensioactif anionique, amphotère, zwitterionique ou cationique.
- 5 16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée par le fait que la composition contient au moins un tensioactif non-ionique.
17. Utilisation selon la revendication 16, caractérisée par le fait que la composition contient au moins un tensio-actif non-ionique du type polyglycérolé ou alkylpolyglycoside.
- 10 18. Utilisation selon la revendication 15 ou 17, caractérisée par le fait que l'agent tensio-actif non-ionique est présent dans des concentrations comprises entre 5 et 50% en poids par rapport au poids total de la composition.
- 15 19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée par le fait que la composition contient des additifs choisis parmi des agents de mise en suspension, des polymères anioniques, cationiques, non-ioniques, amphotères, des protéines, des huiles, des cires, des gommes et/ou des résines de silicone, des agents acidifiants ou alcalinisants, des conservateurs, des antibactériens et des antifongiques autres que ceux définis dans la revendication 1, des parfums ou autres adjuvants habituellement utilisés en cosmétique.
- 20 20. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, caractérisée par le fait que la composition se présente sous forme de shampooing pour le lavage des cheveux et le traitement du cuir chevelu.
- 25 21. Procédé de traitement cosmétique pour l'élimination des pellicules des cheveux et du cuir chevelu, caractérisé par le fait que l'on applique une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 20, et que l'on fait suivre éventuellement d'un rinçage.



Office européen  
des brevets

**RAPPORT PARTIEL  
DE RECHERCHE EUROPEENNE**  
qui selon la règle 45 de la Convention sur le brevet  
européen est considéré, aux fins de la procédure ultérieure,  
comme le rapport de la recherche européenne

Numéro de la demande  
EP 00 40 1069

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
X	FR 2 275 194 A (BAYER) 16 janvier 1976 (1976-01-16) * page 2, ligne 11 - page 25, ligne 31; revendications 1-4 * * page 33, ligne 1 - page 35, ligne 6 *	1-21	A61K7/06 A61K7/50 A61K31/415 A61K31/41
X	EP 0 196 824 A (PROCTER & GAMBLE) 8 octobre 1986 (1986-10-08) * revendications 1-13; exemples 8-10 *	21	
X	WO 93 07847 A (MASON) 29 avril 1993 (1993-04-29) * le document en entier *	1-21	
X	US 5 643 937 A (MASON) 1 juillet 1997 (1997-07-01) * le document en entier *	1-21	
Y,D	EP 0 843 002 A (KAO CORPORATION) 20 mai 1998 (1998-05-20) * le document en entier *	1-21	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7)
			A61K
<b>RECHERCHE INCOMPLETE</b>			
<p>La division de la recherche estime que la présente demande de brevet, ou une ou plusieurs revendications, ne sont pas conformes aux dispositions de la CBE au point qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée, ou seulement partiellement, au regard de ces revendications.</p> <p>Revendications ayant fait l'objet d'une recherche complète:</p> <p>Revendications ayant fait l'objet d'une recherche incomplète:</p> <p>Revendications n'ayant pas fait l'objet d'une recherche:</p> <p>Raison pour la limitation de la recherche:</p> <p>voir feuille supplémentaire C</p>			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
LA HAYE		27 juin 2000	Fischer, J.P.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : annexe-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 (03.02) (P4/C08)



Office européen  
des brevets

RECHERCHE INCOMPLETE  
FEUILLE SUPPLEMENTAIRE C

Numéro de la demande

EP 00 40 1069

Revendications ayant fait  
l'objet de recherches complètes:  
aucune

Revendications ayant fait  
l'objet de recherches incomplètes:  
1-21

Raison pour la limitation de la recherche:

Les revendications 1-21 présentes ont trait à une très grande variété de produits. Un fondement au sens de L'Article 84 CBE et/ou un exposé au sens de l'Article 83 CBE ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés et produits revendiqués. Dans le cas présent, les revendications décrivent l'utilisation d'une composition contenant des composés antibactériens cationiques représentés par les formules (I) et (II) ainsi que des composés antifongiques représentés par les formules (III) et (IV). Une recherche significative et complète sur la base de ces formules n'est pas possible. La recherche a donc été faite sur la base des exemples et de l'idée générale de l'invention.



Office européen  
des brevets

**RAPPORT PARTIEL  
DE RECHERCHE EUROPEENNE**

Numero de la demande

EP 00 40 1069

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
Y	EP 0 680 745 A (L'OREAL) 8 novembre 1995 (1995-11-08) * le document en entier *	1-21	
Y	FR 2 714 603 A (PIERRE FABRE COSMETIQUE) 7 juillet 1995 (1995-07-07) * page 14, ligne 20 - page 15, ligne 10 *	1-21	
A	EP 0 338 850 A (COLGATE-PALMOLIVE) 25 octobre 1989 (1989-10-25) * le document en entier *	1-21	
A	US 5 834 409 A (RAMACHANDRAN ET AL.) 10 novembre 1998 (1998-11-10) * le document en entier *	1-21	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7)



**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 00 40 1069

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 27-06-2000.  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

27-06-2000

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2275194 A	16-01-1976	DE 2430039 A	08-01-1976
		AU 499071 B	05-04-1979
		AU 8231575 A	23-12-1976
		BE 830467 A	22-12-1975
		BR 7503886 A	06-07-1976
		CA 1050430 A	13-03-1979
		DD 121712 A	20-08-1976
		DK 280975 A	23-12-1975
		FI 751849 A	23-12-1975
		GB 1502144 A	22-02-1978
		HK 70478 A	08-12-1978
		IE 41170 B	07-11-1979
		IL 47531 A	31-10-1978
		IT 1045040 B	21-04-1980
		JP 1414853 C	10-12-1987
		JP 51012940 A	31-01-1976
		JP 62020167 B	06-05-1987
		LU 72768 A	13-04-1976
		NL 7507333 A	24-12-1975
		NO 752015 A	23-12-1975
		SE 7507017 A	23-12-1975
		TR 18548 A	24-03-1977
		US 4472421 A	18-09-1984
		ZA 7503978 A	30-06-1976
EP 196824 A	08-10-1986	CA 1284108 A	14-05-1991
		JP 61267506 A	27-11-1986
WO 9307847 A	29-04-1993	AT 182780 T	15-08-1999
		AU 666139 B	01-02-1996
		CA 2121123 A	29-04-1993
		DE 69229738 D	09-09-1999
		DE 69229738 T	06-04-2000
		EP 0608308 A	03-08-1994
		ES 2137196 T	16-12-1999
		US 5536742 A	16-07-1996
		US 5643937 A	01-07-1997
US 5643937 A	01-07-1997	AT 182780 T	15-08-1999
		AU 666139 B	01-02-1996
		WO 9307847 A	29-04-1993
		CA 2121123 A	29-04-1993
		DE 69229738 D	09-09-1999
		DE 69229738 T	06-04-2000
		EP 0608308 A	03-08-1994
		ES 2137196 T	16-12-1999

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 00 40 1069

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

27-06-2000

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5643937 A		US 5536742 A	16-07-1996
EP 843002 A	20-05-1998	JP 3018155 B	13-03-2000
		JP 10147795 A	02-06-1998
		JP 3018156 B	13-03-2000
		JP 10147799 A	02-06-1998
		BR 9706659 A	08-06-1999
		CN 1183268 A	03-06-1998
EP 680745 A	08-11-1995	FR 2719481 A	10-11-1995
		BR 9501654 A	05-03-1996
		CA 2148651 A	06-11-1995
		CN 1112825 A	06-12-1995
		JP 2780951 B	30-07-1998
		JP 8053329 A	27-02-1996
		KR 163241 B	01-12-1998
		US 5650145 A	22-07-1997
		US 5919438 A	06-07-1999
FR 2714603 A	07-07-1995	WO 9518600 A	13-07-1995
EP 338850 A	25-10-1989	US 4867971 A	19-09-1989
		AU 620861 B	27-02-1992
		AU 3321689 A	26-10-1989
		BR 8901897 A	28-11-1989
		CA 1329135 A	03-05-1994
		DK 191389 A	23-10-1989
		MX 166631 B	25-01-1993
		NO 891663 A	23-10-1989
		NZ 228760 A	28-05-1990
		PH 25756 A	18-10-1991
		ZA 8902725 A	27-03-1991
US 5834409 A	10-11-1998	AU 5318596 A	16-10-1996
		BR 9607952 A	14-07-1998
		WO 9629983 A	03-10-1996

EPO FORM P0480

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82